

Formulasi Granul Mukoadhesif Ketoprofen Menggunakan Polimer Kitosan

Formulation of Mucoadhesive Ketoprofen Granule Using Chitosan Polymer

Salman Umar¹, Wida Ningsih², Monalisa Meliana²

Keywords:
mucoadhesive
granules,
ketoprofen,
chitosan, in
vitro dissolution
test, in vitro
mucoadhesive.

Kata kunci:
granul
mukoadhesif,
ketoprofen,
kitosan,
in vitro uji
disolusi, in vitro
mukoadhesif.

ABSTRACT: The aim of this research was to formulate of mucoadhesive ketoprofen granules using chitosan polymer. Ketoprofen granules were prepared by wet granulation method with several concentrations of chitosan polymer 0%, 10%, 20%, and 30% (w/v). Granules were evaluated physically and chemically. In vitro dissolution test was carried out for 6 hours using a basket method in buffer phosphate medium pH 7.4. General evaluation of granules showed the yield was relatively good. In vitro mucoadhesive test exhibited that mucoadhesive ketoprofen granules using chitosan polymer could provide mucoadhesive properties to stomach and intestinal of rabbits. The statistics tests for dissolution efficiency with one ways ANOVA (SPSS 17) showed a significant different among F0, F1, F2 and F3 ($P < 0.05$). Chitosan polymer could influence the release of ketoprofen but it was not significantly different among F1, F2 and F3 ($P > 0.05$). All the formulas followed Langenbucher kinetic release model.

ABSTRAK: Tujuan penelitian ini yaitu formulasi granul mukoadhesif ketoprofen menggunakan polimer kitosan. Granul ketoprofen dibuat dengan metode granulasi basah dengan konsentrasi polimer kitosan 0%, 10%, 20%, dan 30% (b/v). Granul dievaluasi secara fisika dan kimia. Uji disolusi *in vitro* dilakukan selama 6 jam menggunakan metode keranjang dalam larutan dapar fosfat pH 7.4 secara umum granul yang dihasilkan relatif baik. Uji mukoadhesif *in vitro* menunjukkan bahwa granul ketoprofen menggunakan kitosan polimer dapat memberikan sifat mukoadhesif yang baik pada lambung dan usus kelinci secara *in vitro*. Uji statistik untuk efisiensi disolusi dilakukan dengan uji ANOVA (SPSS 17), dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara F0 dengan F1, F2 dan F3 ($P < 0,05$). Chitosan polimer dapat mempengaruhi laju pelepasan ketoprofen tetapi tidak berbeda secara nyata antara F1, F2 dan F3 ($P > 0,05$). Semua formula mengikuti model kinetika pelepasan *Langenbucher*.

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

²Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Perintis
Padang

Korespondensi:

Salman Umar

(umar_salman@yahoo.co.id)

PENDAHULUAN

Ketoprofen merupakan senyawa aktif yang sering dijumpai dalam sediaan anti rematik. Senyawa ini berfungsi sebagai analgesik, antiradang dan antipiretik yang menghambat sintesis prostaglandin. Penggunaan ketoprofen dalam dosis tinggi dapat mengiritasi lambung dan usus. Selain itu karena waktu paruh eliminasinya yang cepat dalam tubuh, yaitu sekitar 1-3 jam. Obat ini harus sering dikonsumsi 3-4 kali sehari, sehingga mengurangi tingkat kepatuhan pasien (1).

Penelitian untuk mengembangkan pembuatan bentuk sediaan obat untuk memperbaiki ketersediaan hayati obat yang sukar larut, serta memiliki lokasi absorpsi di lambung dan usus bagian atas telah berkembang yaitu menggunakan sediaan dengan polimer bioadhesif yang menempel di lambung dan usus (2). Bioadhesif didefinisikan sebagai suatu kemampuan bahan (sintetis atau biologis) untuk melekat pada suatu jaringan biologi untuk periode waktu yang lama (3). Untuk tujuan penghantaran obat, terminologi bioadhesif menunjukkan terikatnya suatu sistem pembawa obat pada lokasi spesifik biologis. Permukaan biologis dapat berupa jaringan epitel atau mukus yang melapisi jaringan. Apabila sasaran adhesif adalah suatu mukus yang melapisi jaringan, fenomena ini disebut mukoadhesif. Mukoadhesif adalah suatu interaksi antara permukaan mukus dengan polimer sintetis atau alami (3, 4).

Material mukoadhesif kebanyakan adalah dalam bentuk sintetis, hidrofilik alami. Polimer sintetis misalnya karbomer, hidroksi propil selulosa (HPC), hidroksi propil metil selulosa (HPMC), hidroksi etil selulosa, natrium karbolsimetil selulosa, polimer metakrilat dan polikarbonil. Polimer alami misalnya xantan gum, natrium alginat, gelatin, akasia, dan tragakan. Polimer bioadhesif bukan saja mampu memberikan

efek adhesif tetapi juga dapat mengendalikan laju pelepasan obat (4).

Kitosan merupakan aminopolisakarida hasil deasetilasi kitin, yaitu polisakarida alami terbanyak kedua setelah selulosa. Karena kemampuannya membentuk gel dalam saluran cerna, kitosan berpotensi sebagai matriks dalam sistem pengantar obat ke dalam tubuh (5). Berdasarkan latar belakang diatas maka penelitian ini bertujuan untuk memformulasi granul mukoadhesif ketoprofen yang menggunakan polimer kitosan.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan antara lain: lumpang, mortir, ayakan mesh 14, ayakan mesh 16, ayakan vibrasi, piknometer, alat uji disolusi (Pharma Test, Germany), alat uji disintegrator (Pharma Test, Germany), spektrofotometer UV (Shimadzu 1700, Japan), labu ukur, timbangan digital (Denver), fotomikroskop (Meiji), alat uji mukoadhesif *in vitro*.

Bahan yang digunakan : Ketoprofen (PT. Kimia Farma), kitosan, PVP K30, laktosa, alkohol 96% , NaOH, NaCl, HCl, air suling, parafin liquidum, kalium dihidrogenposfat , organ lambung dan usus kelinci.

Pelaksanaan Penelitian

Pembuatan Granul Mukoadhesif

Ketoprofen digerus dalam lumpang, kemudian tambahkan kitosan, PVP K-30 lalu digerus, kemudian laktosa ditambahkan ke dalam campuran serbuk tersebut dan gerus sampai homogen. Setelah semua campuran serbuk homogen, tambahkan alkohol 96% sedikit demi sedikit, gerus sampai membentuk massa yang dapat dikepal. Massa lembab yang dapat dikepal tersebut diayak menggunakan ayakan mesh 14. Hasil ini (granul lembab) dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 500 °C-600°C selama 7-8 jam. Granul yang telah dikeringkan

Tabel 1. Formula granul mukoadhesif

Bahan	Formula			
	F0	F1	F2	F3
Ketoprofen (g)	25	25	25	25
Kitosan (g)	-	10	20	30
PVP K30 (g)	10	10	10	10
Laktosa (g)	65	55	45	35
Alkohol	qs	qs	qs	qs

kemudian diayak melalui ayakan mesh 16.

Evaluasi Granul Mukoadhesif Ketoprofen

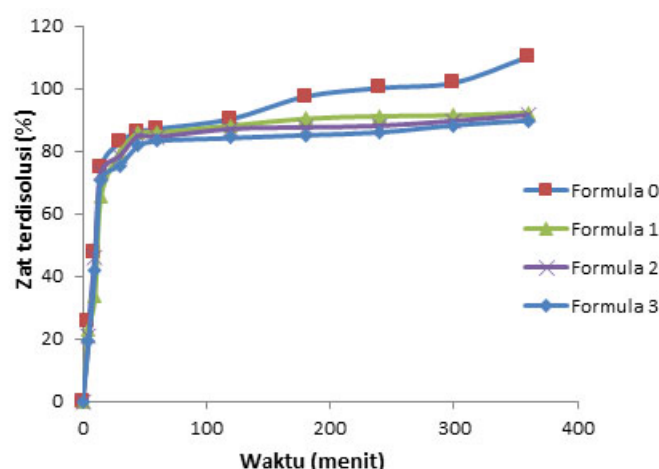
Evaluasi granul mukoadhesif ketoprofen menggunakan polimer kitosan meliputi berat jenis nyata, berat jenis benar, berat jenis mampat, faktor Hausner, kadar fines, sudut longsor, foto mikroskopis, distribusi ukuran partikel, penetapan kadar ketoprofen dalam granul, laju disolusi granul, uji mukoadhesif *in vitro*, uji wash off.

HASIL DAN DISKUSI

Pada penelitian ini dibuat 4 formula granul mukoadhesif. Pembuatan granul digunakan kitosan dengan konsentrasi yang berbeda

tiap formula. Konsentrasi kitosan untuk masing-masing granul F0, F1, F2, F3 secara berturut-turut adalah 0%, 10%, 20%, 30%. Kitosan dapat memberikan laju pelepasan obat yang konstan jika diberikan pada konsentrasi 10-60% (6). Kitosan digunakan sebagai polimer mukoadhesif. Secara biologis kitosan bersifat aman, tidak beracun dan dapat membentuk gel dalam saluran cerna (7). Untuk mengatasi kekurangan berat tiap formula, maka ditambahkan laktosa sebagai bahan pengisi. Metode yang digunakan dalam pembuatan granul mukoadhesif ketoprofen menggunakan polimer kitosan pada penelitian ini adalah metoda granulasi basah.

Penetapan kadar zat aktif dalam granul ketoprofen dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV dalam medium NaOH 0,1 N. Penentuan panjang gelombang serapan maksimum ketoprofen dalam medium NaOH 0,1 N dengan serapan maksimumnya yaitu 259,80 nm, ini masih memenuhi persyaratan yaitu tidak lebih dari 2 nm dari panjang gelombang yang ditentukan dalam literatur yaitu 258 nm (8). Perbedaan ini bisa juga disebabkan oleh perbedaan sensitifitas alat yang digunakan. Persamaan garis yang didapat adalah $y = 0,0280 + 0,0626x$ dengan nilai regresi 0,9998. Dari penelitian yang dilakukan, didapatkan nilai perolehan kembali untuk masing-masing F0; F1; F2; dan



Gambar 1. Profil disolusi granul ketoprofen dalam medium dapar fosfat pH 7,4

F3 adalah 94,1826%; 99,9066%; 98,3759%; dan 98,6422%. Dari hasil penetapan kadar F0, F1, F2 dan F3 memenuhi persyaratan karena berada dalam rentang 92,5%-107,5% (8).

Disolusi dari granul mukoadhesif dilakukan dengan metode keranjang menggunakan medium dapar fosfat pH 7,4 dengan kecepatan 100 rpm selama 360 menit. Panjang gelombang serapan maksimum yang didapat adalah 259,60 nm. Persamaan garis yang didapat adalah $y = -0,0043 + 0,0686x$ dengan nilai regresi 0,9989. Dari hasil uji disolusi granul ketoprofen, setelah 360 menit kadar ketoprofen yang terdisolusi yakni berkisar antara 19-25%. Dari keempat formula granul ketoprofen diketahui bahwa pada formula 3 (menggunakan kitosan konsentrasi 30%) pelepasannya lebih lambat dari formula 0 (tanpa menggunakan kitosan), formula 1 (menggunakan kitosan konsentrasi 10%) dan formula 2 (menggunakan kitosan konsentrasi 20%). Hal ini dapat disebabkan karena penggunaan kitosan dengan konsentrasi lebih tinggi menyebabkan terbentuknya lapisan hidrogel yang kental yang dapat menyebabkan penetrasi air menembus lapisan hidrogel menjadi lebih sulit, akibatnya jumlah zat aktif yang dilepaskan menjadi lebih kecil. Hal ini pula yang menyebabkan jumlah ketoprofen yang dilepaskan semakin kecil dengan peningkatan konsentrasi kitosan yang digunakan (9).

Efisiensi disolusi adalah perbandingan antar luas daerah di bawah kurva disolusi pada waktu (t) dengan luas empat persegi pada waktu zat aktif terdisolusi mencapai 100%. Dari perhitungan rata-rata efisiensi disolusi diperoleh F0: 93,3703% \pm 1,4525 ; F1: 84,3070% \pm 3,3258 ; F2: 85,0494% \pm 0,3164 dan F3: 82,7843% \pm 2,2025. Nilai efisiensi disolusi ini berbeda untuk semua formula, hal ini disebabkan karena adanya keterbatasan pelepasan obat dalam polimer yang digunakan.

Analisa statistik dari efisiensi disolusi granul ketoprofen dilakukan dengan menggunakan uji anova satu arah dengan menggunakan program SPSS 17 dan dilanjutkan dengan uji Duncan. Hasil perhitungan ANOVA menunjukkan bahwa nilai F hitung = 14,979 dengan Sig. = 0,001 (<0,05), yang menunjukkan bahwa efisiensi disolusi dari keempat formula memberikan hasil yang berbeda nyata. Hasil uji lanjut Duncan menunjukkan bahwa terdapat dua kelompok yang berbeda. Kelompok pertama adalah Formula 3, Formula 2 dan Formula 1, sedangkan pada kelompok kedua terdapat Formula 0. Hal ini menunjukkan bahwa antara Formula 3, Formula 2 dan Formula 1 berbeda tidak nyata. Tetapi antara Formula 3, Formula 2 dan Formula 1 terdapat hasil yang berbeda nyata terhadap Formula 0.

Dari hasil evaluasi mukoadhesif *in vitro*, persentase granul ketoprofen F0 yang melekat pada lambung kelinci lebih besar (100%) dari pada persentase granul yang menempel pada usus kelinci (56%). Hal ini disebabkan karena lambung memiliki mukus yang lebih banyak dari pada mukus yang dimiliki oleh usus (10). Pada F0 menunjukkan bahwa tanpa menggunakan kitosan, granul tidak dapat menempel baik pada lambung dan memiliki sifat mukoadhesif yang buruk atau kurang baik pada usus bila dibandingkan dengan ketiga formula yang menggunakan polimer kitosan.

Pada F1 menggunakan polimer kitosan dengan konsentrasi 10%, persentase granul yang menempel pada lambung 100% dan pada usus 80%. Hal ini menandakan bahwa penggunaan polimer kitosan dengan konsentrasi 10% dapat memberikan sifat mukoadhesif yang lebih baik terhadap lambung dan usus bila dibandingkan dengan F0. Pada F2 konsentrasi polimer kitosan yang digunakan adalah 20%, persentase granul yang menempel pada lambung adalah 100% dan pada usus yaitu 84%, ini menandakan bahwa penggunaan polimer

Tabel 1. Hasil uji Mukoadhesif *in vitro* dan uji *Wash off* pada Lambung dan Usus Kelinci

Formula Uji		% Granul yang menempel	
		lambung	usus
<i>Mukoadhesif In vitro</i>	F0	100	65
	F1	100	80
	F2	100	84
	F3	100	100
<i>Wash Off</i>	F0	0	0
	F1	0	45
	F2	0	50
	F3	0	70

kitosan dengan konsentrasi yang lebih tinggi akan menghasilkan sifat mukoadhesif yang lebih baik pada lambung dan usus kelinci bila dibandingkan dengan F0 dan F1. Pada F3 dengan konsentrasi polimer kitosan 30%, persentase granul yang menempel pada lambung 100% dan pada usus 100%. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penggunaan polimer kitosan dengan berbagai konsentrasi dapat menempel pada mukosa lambung dan usus kelinci, hal ini dikarenakan kitosan dapat membentuk gel pada saluran cerna sehingga kitosan lebih mudah untuk berpenetrasi melalui celah permukaan jaringan dan memberikan sifat mukoadhesif yang baik pada lambung dan usus kelinci (5). Secara teoritis mukoadhesif dapat terjadi karena adanya kontak yang baik antara polimer bioadhesif dengan membran yaitu dengan cara pembasahan atau pengembangan polimer bioadhesif kemudian berpenetrasinya polimer bioadhesif ke dalam celah permukaan jaringan atau polimer bioadhesif berpenetrasi ke dalam celah mukus jaringan

dan selanjutnya terjadi ikatan kimia yang lemah seperti ikatan hidrogen antar polimer dengan mukus (11).

Hasil uji *wash off* granul ketoprofen selama 2 jam pada lambung kelinci menunjukkan tidak adanya formula yang melekat di lambung. Hal ini dapat disebabkan karena lambung mempunyai lapisan tebal mukus yang dapat menyebabkan terjadinya penggumpalan antara polimer dengan mukus ketika berkontak yang kemudian akibat alat disintegrator yang dinaik turunkan menyebabkan penggumpalan yang terbentuk menjadi menipis dan akhirnya terlepas dan karena lambung mempunyai villi yang sedikit sehingga pada saat uji *wash off* menyebabkan granul mudah terlepas (10, 12).

Hasil uji *wash off* selama 2 jam pada usus kelinci terhadap granul ketoprofen dari keempat formula bervariasi. Hasil persentase granul yang melekat pada usus kelinci dari hasil uji *wash off* selama 2 jam yaitu 0%, 45%, 50%, 70% untuk masing-masing granul F0, F1, F2, F3. Perbedaan ini disebabkan

karena adanya variasi dalam penggunaan kitosan pada tiap formula, dimana semakin banyak polimer yang digunakan maka ikatan hidrogen antar polimer dengan mukus semakin besar, dan ini memperlihatkan bahwa semakin kuat ikatan yang terjadi antara polimer dengan mukus (2). Selain itu, usus memiliki villi yang banyak sehingga pada uji *wash off*, granul masih dapat tertahan pada usus (12).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah

dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Formula granul mukoadhesif ketoprofen menggunakan polimer kitosan dapat memberikan sifat mukoadhesif yang relatif baik terhadap lambung dan usus kelinci secara *in vitro*.
2. Hasil pengujian statistik terhadap efisiensi disolusi memperlihatkan hasil yang bermakna atau berbeda nyata antara F0 dengan F1, F2 dan F3 ($P < 0,05$).
3. Polimer kitosan dapat mempengaruhi pelepasan ketoprofen tetapi tidak berbeda nyata antar formula ($P > 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Yamada, T., Onishi, H., Machida, Y., (2001). In Vitro and In Vivo Evaluation of Sustained Release Chitosan-Coated Ketoprofen Microparticles. *Yakugaku Zasshi*, 121: 239-245.
2. Indrawati, T., Goeswin, A., Elin, Y., Yeyet, C., (2005). Uji Daya Lekat Mukoadhesif Secara In Vitro Beberapa Eksipien Polimer Tunggal dan Kombinasinya pada Lambung dan Usus Tikus. *Jurnal Matematika dan Sains* 10: 45-51.
3. Ahuja, A., Khar, R.K., Ali, J., (1997). Mucoadhesive Drug Delivery System. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23: 489-515.
4. Lenearts, V., Couvreur, P., Grislain, L., Maincent, P., (1990). *Bioadhesive Drug Delivery Systems*. CRC Press: Boca Raton.
5. Sutriyo, Joshita, D., Indah, R. (2005). Perbandingan Pelepasan Propanolol Hidroklorida Dari Matriks Kitosan, Etil Selulosa dan Hidroksipropil Metil Selulosa. *Majalah Ilmu Kefarmasian* 2: 145-153.
6. Shaji, J, Jain, V., Lodha, S., (2010). Chitosan: A novel pharmaceutical excipient. *International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences* 1, 1.
7. Dutta, P.K., Dutta, J., Tripathi, V.S., (2004). Chitin and Chitosan: chemistry, properties and applications. *Journal of Scientific and Industrial Research*, 63: 20-31.
8. Departemen Kesehatan RI. (1995). *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
9. Nafsiah. (2009). *Formulasi Sediaan Lepas Lambat Tablet Teofilin Dengan Matriks Natrium Carboxymetil Cellulose Dan Avicel pH 102 Dengan Metode Granulasi Basah*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta: Surakarta.
10. Siregar, C.J.P., (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*. EGC: Jakarta.
11. Deshmukh, V.N., Jadhav, J.K., Sakarkar, D.M., (2009). *Formulation and In Vitro Evaluation of Theophylline Anhydrous Bioadhesive Tablets*. Departement of Pharmaceutics, S N Institute of Pharmacy: India.
12. Agoes, G., (2008). *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Penerbit ITB: Bandung.